

## 博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 滝澤 憲一

横浜市立大学大学院医学研究科

### 審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 遠藤 格

副査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 大保 和之

副査 横浜市立大学大学院医学研究科准教授 利野 靖

## 博士の学位論文審査結果の要旨

Use of contrast-enhanced ultrasonography with a perflubutane-based contrast agent performed one day after transarterial chemoembolization for the early assessment of residual viable hepatocellular carcinoma

(肝細胞癌に対するカテーテル治療後の、造影超音波検査による早期治療効果判定の検討)

◇◇◇◇…………… 本 文 ……………

本論文は、カテーテル治療 (TACE) を施行した肝細胞癌患者において、治療翌日の造影超音波の残存検出能力を検討したものである。一般には1か月後の造影CTが効果判定に用いられているが、治療に用いたリピオドールの影響で検出能力が低下する。そのためリピオドールの影響を受けない造影超音波検査の方が早期に、また正確に残存病変を検出できるという結論である。発表後に、以下の質疑応答がなされた。

まず、大保副査より、論評・質問があった。

- 1) 他の施設では行っていないのか。
- 2) 残存なしと判断した症例は、ずっと残存なしであったのか。
- 3) 翌日の検査で残存の有無を判定できるのであれば、追加治療を組むことができるのではないかと。翌日の造影超音波検査を元に、次の治療を早急に組むというのは、先進医療として良いと思うが、どうか。

これらの論評、質問に対し、以下の回答を得た。

- 1) 一般的には1か月後の造影CT検査までは、検査は組まない。また高音圧送信モードでの造影超音波検査はメーカー非推奨の方法であり、あまり施行されていない。
- 2) 研究調査後に約半年間追加でフォローアップをしたが、病変再発は認めなかった。壊死病変以外の腫瘍の影響で、追加治療をした患者、死去した患者がいる。そのため治療後最長1年間程度しか追跡することができていない。

- 3) TACE 治療による入院中に検査ができるのではないかと考え、TACE 翌日に造影超音波検査を施行した。そして今回の研究によって翌日で十分正確な結果が出ることが分かった。

太い脈管が近くにあるため局所治療が施行できない症例や、病変が多数存在する症例に対して TACE を選択しているのが、翌日に TACE の治療予測を立てられても残存病変に対して、ただちに追加治療を施行可能とは言えない。高頻度に追加治療をすることによって残肝機能が悪化し、逆に生命予後を悪化させる危険性があるためである。今回の超音波検査結果をどのように追加治療につなげるか、今後慎重に考える必要がある。さらに知見を深める必要がある。

次に、遠藤主査から論評と質問がなされた。

- 1) 超音波で残存有り、残存なしと判断している根拠は何なのか。施行者の主観でない客観的なクライテリアは無いのか。
- 2) TACE で血管を塞栓したにも関わらず、2 割しか壊死しないのはなぜか。壊死した腫瘍と、壊死していない腫瘍の生物学的悪性度に差があるのか。
- 3) TACE はこんなにも治療効果が低いのか。
- 4) 翌日と 1 か月後の超音波検査の比較で、何故こんなにも急速に増大するのか？腫瘍濃染がない部位は本当に壊死していたのか。治療後に組織が変化して成長スピードが上がったのではないのか。増大するときに腫瘍がどのような物質を出しているのか、その拮抗薬を投与すれば治療成績をあげられるのではないのか。

これらの論評、質問に対し、以下の回答を得た。

- 1) 治療した結節内に造影効果を全く認めない場合のみ、残存なしと判断した。僅かでも残存していれば翌月には増大しているので、この判断をしている。
- 2) 効果の差を生む原因に対して明確な返答はない。リピオドールで細い栄養血管が詰まり、塞栓物質が入っていかない例を経験する。詳細な比較はないが、塞栓物質が多く入った場合の成績が良いという感触があった。治療方法を変えることで成績が改善する可能性はある。しかし日本の中で治療内容・方法などが統一されていない。そのため今回のような方法を用いて臨床知見が高まれば、治療の改善に結びつくと考えている。
- 3) 他の文献をみても腫瘍壊死は 2~3 割にしか認めていない。制癌効果で寿命をのばすのが TACE の目的と考えている。治療した結節内にしか治療効果が及ばず、マージンが全くない治療であり、治療効果は劣る。1990 年台には TACE は生存率には寄与しないという報告が相次ぎ、カテーテルが改良された 2000 年代になって予後が向上するという論文発表がなされるようになった。一方で、ソラフェニブは大規模無作為試験で強固なエビデンスを有する治療である。そのため海外では TACE よりもソラフェニブ

を積極的に使用する傾向にある。

- 4) 今までの造影超音波検査に置ける知見から、腫瘍濃染を認めていない部位は壊死していると判断している。翌日の造影超音波検査での残存部位が 1 か月後には急速に増大している。急速な増大を引き起こす原因は、今後病理検査を交えた研究が必要と考える。

次に、利野副査から論評と質問がなされた。

- 1) 高音圧モードで造影した時も保険適応になるのか。
- 2) 残存がすぐにわかるのであれば、塞栓物質が足りなかったと考え、すぐに塞栓物質を追加するという発想はないのか。
- 3) 超音波検査の可能な範囲はどう考えるか。

これらの論評、質問に対し、以下の回答を得た

- 1) 音圧の違いで保険適応は変わらない。また造影剤はメーカー推奨量より少ない量であり、問題無い。
- 2) 残肝機能を考えて追加治療はしていない。今後の課題と考える。
- 3) 術者の技能によるところが大きいですが、融合画像などの技術を使用すれば、基本的に部位に依らず評価は可能である。ただ、横隔膜直下の評価は肺の影響で難しい。

以上のほか、いくつかの質疑が行われたが、いずれも的確な回答が得られた。

本研究は、TACE 直後の造影超音波の検出能力について示したものであり、知見を増やすことで肝細胞癌治療に大きく寄与できる可能性があると考えられる。博士号授与に相当する研究の質と量が担保されている。